



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 1989

Aspecific and lymphocytic interstitial pneumonia in HIV infections

Speich, R ; Weber, R ; Vogt, P ; Kronauer, C M ; Lüthy, R ; Russi, E W

Abstract: The results of 115 bronchoscopic examinations and one autopsy in 105 adults with HIV-infection and pulmonary complications are presented. Whereas 51.7% of the events were caused by *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP), nonspecific interstitial pneumonitis (NIP) without evidence of an infectious or neoplastic condition was the second most frequent diagnosis in 14 patients (12.1%), four of whom exhibited features of lymphocytic interstitial pneumonia (LIP). The clinical, radiological and prognostic aspects of NIP/LIP, which are very similar to those of PCP, and the possible pathogenesis are discussed. The importance of an adequate diagnostic pulmonary workup is emphasized. We suggest classifying patients with NIP/LIP as stage IV E (CDC) and evaluating the efficacy of a treatment with azidothymidine (AZT) in a controlled clinical study.

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich
ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-103414>
Journal Article

Originally published at:

Speich, R; Weber, R; Vogt, P; Kronauer, C M; Lüthy, R; Russi, E W (1989). Aspecific and lymphocytic interstitial pneumonia in HIV infections. *Swiss Medical Weekly*, 119(19):601-612.

Medizinische Klinik und Poliklinik und Institut für Pathologie,
Universitätsspital Zürich

Unspezifische und lymphozytäre interstitielle Pneumonien bei HIV-Infektion

R. Speich, R. Weber, P. Vogt, Ch. M. Kronauer, R. Lüthy, E. W. Russi

Zusammenfassung

Die Resultate von 115 Bronchoskopien und einer Autopsie bei 105 HIV-infizierten Erwachsenen mit pulmonalen Komplikationen werden dargestellt. Neben der mit 51,7% (60 Fälle) häufigsten Pneumocystis-carinii-Pneumonie (PCP) ist die unspezifische interstitielle Pneumonie («nonspecific interstitial pneumonitis», NIP) mit 12,1% (14 Fälle) die zweithäufigste Diagnose in unserem Patientengut. Bei 4 Patienten bestanden zudem Aspekte einer von der NIP histologisch kaum abgrenzbaren lymphozytären interstitiellen Pneumonie (LIP). Das klinisch, radiologisch und prognostisch nicht sicher von einer PCP unterscheidbare Krankheitsbild der NIP/LIP wird dargestellt und Möglichkeiten der Pathogenese diskutiert. Die Bedeutung einer invasiven Diagnostik pulmonaler Affektionen bei HIV-infizierten Patienten wird besprochen. Wir schlagen vor, Patienten mit NIP/LIP dem Stadium IV E (CDC) zuzuteilen und den Stellenwert einer Therapie mit Azidothymidin (AZT) in einer kontrollierten klinischen Studie zu evaluieren.

Summary

The results of 115 bronchoscopic examinations and one autopsy in 105 adults with HIV-infection and pulmonary complications are presented. Whereas 51.7% of the events were caused by Pneumocystis carinii pneumonia (PCP), nonspecific interstitial pneumonitis (NIP) without evidence of an infectious or neoplastic condition was the second most frequent diagnosis in 14 patients (12.1%), four of whom exhibited features of lymphocytic interstitial pneumonia (LIP). The clinical, radiological and prognostic aspects of NIP/LIP, which are very simi-

lar to those of PCP, and the possible pathogenesis are discussed. The importance of an adequate diagnostic pulmonary workup is emphasized. We suggest classifying patients with NIP/LIP as stage IV E (CDC) and evaluating the efficacy of a treatment with azidothymidine (AZT) in a controlled clinical study.

Infektiöse und nichtinfektiöse Lungenerkrankungen stellen die häufigsten lebensbedrohlichen Komplikationen bei HIV-infizierten Erwachsenen dar [1-3]. 60-80% der symptomatischen HIV-Patienten machen im Verlauf ihrer Krankheit mindestens einmal eine Pneumocystis-carinii-Pneumonie (PCP) durch [4]. Während die lymphozytäre interstitielle Pneumonie (LIP) bei Kindern unter 13 Jahren als Indikatorkrankheit für AIDS gilt [5] und bis zu 75% der Kinder betrifft [6, 7], werden erst seit kurzem Fälle von LIP [8-23] und unspezifischer interstitieller Pneumonie («nonspecific interstitial pneumonitis», NIP) bei HIV-infizierten Erwachsenen [3, 11, 13, 16, 24-26] mitgeteilt. Diese Affektionen wurden bisher auch in grösseren deutschsprachigen Übersichtsarbeiten nicht erwähnt [27, 28].

Wiederholte Beobachtungen von unspezifischen histologischen Lungenveränderungen ohne nachweisbare infektiöse oder tumoröse Ätiologie waren der Anlass, unser Untersuchungsgut retrospektiv in dieser Hinsicht zu analysieren.

Patienten und Methode

Wir haben im März 1981 erstmals bei einem retrospektiv höchstwahrscheinlich an AIDS erkrankten Patienten mittels bronchoskopischer transbronchialer Lungenbiopsie eine Pneumocystis-carinii-Pneumonie (PCP) diagnostiziert [29]. Bis Ende August 1988 führten wir seither insgesamt 115 Bronchoskopien bei 103 HIV-Infizierten durch. Es handelte sich um 89 Männer und 15 Frauen mit einem Durchschnittsalter von $34,2 \pm 10,8$ Jahre (19-75 Jahre). 9 Patienten wurden in Abständen von 1 bis

Tabelle 1. Pulmonale Komplikationen der HIV-Infektion

Diagnosen	Untersuchungen (n = 115)*
<i>Pneumocystis-carinii</i> -Pneumonie	60 (51,7%)
mit CMV-Nachweis	5/22
mit endobronchialen Kaposi-Sarkom	5
<i>Unspezifisch interstitielle Pneumonie</i> (1 Autopsie)	14 (12,1%)
<i>Varia</i>	42 (36,2%)
unspezifisch interstitielle Histologie (s. Text)	7
Mykobakteriose	6
bakterielle Pneumonien	4
Bronchuskarzinom (Adeno-Ca)	1
TBB und BAL unauffällig	3
TBB nicht repräsentativ, BAL negativ	2
nur BAL, mit negativem Resultat	19

* +1 Autopsie

18 Monaten 2mal und ein Patient 3mal untersucht. In allen Fällen wurde eine bronchoalveoläre Lavage (BAL) durchgeführt, bei 87 Patienten erfolgte zudem eine transbronchiale Lungenbiopsie (TBB). Die Autopsiebefunde einer Patientin, bei der wir aufgrund ihres schlechten Allgemeinzustandes auf eine invasive Untersuchung verzichteten, wurden in die Studie einbezogen. Offene Lungenbiopsien wurden in unserem Krankengut nicht vorgenommen.

Die *Fiberbronchoskopie* erfolgte am lokalanästhesierten und sedierten Patienten innert 48 Stunden nach Indikationsstellung. Die BAL wurde in einem Subsegment des radiologisch am stärksten betroffenen Lungenlappens vorgenommen. Die Lavagen wurden mit 3mal 50 ml körperwarmer 0,9%iger NaCl-Lösung durchgeführt. In einzelnen Fällen war eine transiente Verschlechterung der respiratorischen Situation zu beobachten, wesentliche Komplikationen traten nicht auf.

Die Zytosentrifugenpräparate der Lavageflüssigkeit wurden bis 1983 mittels Silberfärbung, seit 1984 ausschliesslich nach PAPPENHEIM (Abteilung für Hämatologie, Medizinische Klinik)

und PAPANICOLAOU (Zytologie, Institut für Pathologie) gefärbt. Zudem wurden Gram-, Ziehl-Neelson- und Auramin-Präparate angefertigt sowie Kulturen auf Mykobakterien und Pilze angelegt. In etwas über der Hälfte der Fälle wurde auf Zytomegalie-Viren (CMV-early-Antigen), bei entsprechender Indikation kulturell allgemein bakteriologisch (sterile Bürste) oder gezielt auf Legionellen untersucht. Die TBB erfolgte meist aus mehreren ipsilateralen Segmenten unter Bildverstärkerkontrolle. Die formalinfixierten Biopsien wurden durch das Institut für Pathologie weiterverarbeitet.

Die *klinischen Daten* und der weitere Verlauf aller Patienten, bei welchen die Untersuchungen keine eindeutig infektiöse oder tumoröse Ursache für die unspezifischen entzündlichen pulmonalen Veränderungen ergeben hatten, wurden analysiert. Die HIV-Krankheit wurde gemäss Richtlinien der Centers for Disease Control [30] klassifiziert.

Blutgase: alveolo-arterielle Partialdruckdifferenz für Sauerstoff: $P(A-a)O_2 = PAO_2 - PaO_2$ (mm Hg). Alveolärer O_2 -Partialdruck entsprechend der vereinfachten alveolären Gasgleichung: $PAO_2 = 0,21 \times (P_B - 47) - PaCO_2 \times 1/R$; P_B = aktueller Barometerdruck; 47 mm Hg = Wasserdampfdruck bei 37°C; R = respiratorischer Quotient, als 0,8 eingesetzt; $P(A-a)O_2$ pathologisch: $> (Alter + 10)/2$ (mm Hg).

Alle histologischen Präparate sowie die noch vorhandenen Pappenheim-Färbungen der BAL (n = 74) wurden erneut durchgesehen. Als Normalwerte für die Differentialzytologie der BAL wurden diejenigen von ETENSOHN et al. [31] gewählt.

Histopathologische Beurteilung: Die Präparate wurden ohne Kenntnis der klinischen Daten beurteilt. Das Vorliegen von mehr als 50 Alveolarräumen bei mindestens 3 Biopsien wurde arbiträr als repräsentativ bezeichnet. Eine pathologische interstitielle Zellvermehrung lag vor, wenn mindestens 10% der Alveolen mehr als 10 extravaskuläre Zellen aufwiesen [32]. Die HE-, van Gieson-, Gram-, Ziehl-Neelson- und Grocott-Färbungen sämtlicher Präparate wurden durchgesehen.

Histopathologischer Score: Der Schweregrad der diffusen interstitiellen Veränderungen wurde in 4 Stufen von 0 bis 3 (normal, leicht, mittel, schwer) eingeteilt und für folgende 4 Aspekte bestimmt: alveoläres Ödem oder Fibrinablagerungen, Bildung von hyalinen Membranen, interstitielle Zellinfiltrate und interstitielle Fibrose. Die Summe ergab den histopathologischen Score.

Radiologischer Score: Die nicht länger als 48 Stunden vor der Untersuchung angefertigten Thorax-Röntgenbilder wurden entsprechend dem Schweregrad der Veränderungen mit folgendem

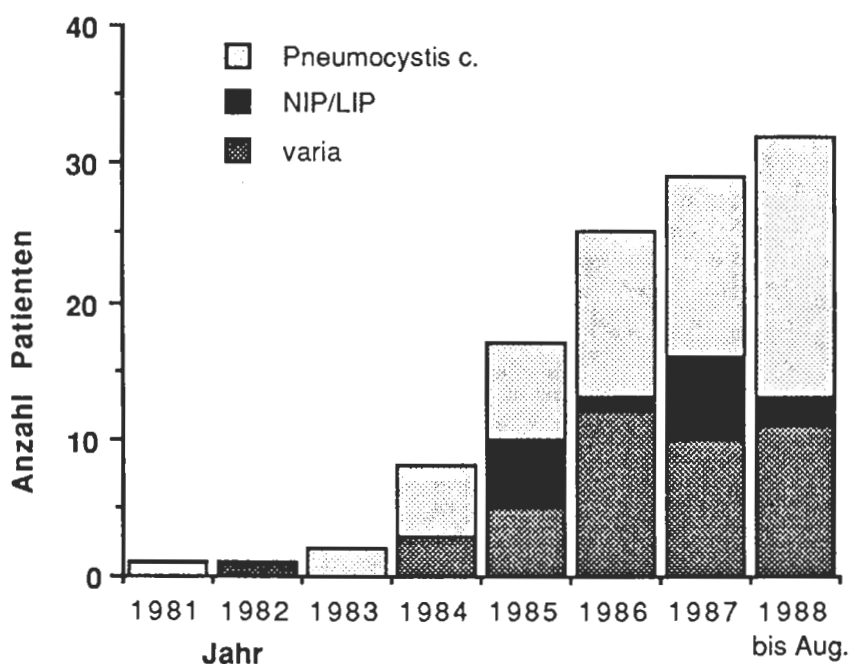


Abb. 1. Häufigkeitsverteilung der pulmonologischen Diagnosen bezogen auf die einzelnen Jahre.

Score verstehen: 1. leichte perihiläre interstitielle Transparenzminderung; 2. interstitielle Verschattungen ohne acinäre Fleckschatten; 3. ausgedehnte interstitielle und beginnende acinäre Veränderungen; 4. massive interstitiell-acinäre Infiltrate.

Die Diagnose einer *unspezifischen interstitiellen Pneumonie (NIP)* wurde gestellt bei: Vorhandensein pulmonaler Symptome (Husten, Dyspnoe) und/oder Allgemeinsymptomen wie Fieber ($>38,5^{\circ}\text{C}$), radiologischen Veränderungen (Score mindestens 1), sowie histologisch gemischtzelligen interstitiellen Lungenveränderungen (Score mindestens 3) und bei fehlendem Nachweis eines infektiösen oder tumorösen Prozesses. Wir fanden als Aspekte einer *lymphozytären interstitiellen Pneumonie (LIP)* teilweise sehr dichte monomorphe lymphozytäre interstitielle Infiltrate.

Die Patienten mit NIP ($n = 14$) wurden mit einer Gruppe von Patienten mit PCP ($n = 14$) verglichen, welche jeweils unmittelbar vor oder nach einem Patienten mit NIP bronchoskopiert wurden. Die statistische Analyse erfolgte bei stetigen Merkmalen mittels Students-t-Test, bei diskreten Variablen mittels χ^2 .

Resultate

Die im Zeitraum von 7 Jahren mittels 115 bronchoskopischer Untersuchungen und einer Autopsie gestellter Diagnosen sind in Tabelle 1 aufgelistet. Die Verteilung der Diagnosen im Laufe der Jahre ist in Abb. 1 dargestellt. Die *Pneumocystis-carinii-Pneumonie (PCP)* stellt mit 51,7% (60 Episoden, 59 Patienten; 55 Männer, 4 Frauen) die häufigste pul-

monale Erkrankung bei HIV-Infizierten dar. In je 5 Fällen wurden makroskopisch zudem gleichzeitig ein endobronchiales Kaposi-Sarkom festgestellt und CMV-Viren isoliert.

Als zweithäufigste Affektion fanden wir in 21 Fällen (18,1%) eine *interstitielle Pneumonie* ohne mikroskopischen Erregernachweis. In 7 Fällen waren die Veränderungen nicht isoliert vorhanden. Bei einem Patienten wurde autopsisch eine maligne Histiozytose festgestellt, nachdem zuvor innerhalb von 5 Monaten 2mal eine NIP in der transbronchiale Biopsie nachgewiesen wurde. Ein weiterer Patient mit Status nach oberer Mantelfeldbestrahlung wegen M. Hodgkin zeigte eine interstitielle Pneumonie der Ober- und Unterlappen; eine aktinische Genese konnte deshalb nicht sicher ausgeschlossen werden. Zudem fanden wir interstitielle Lungenveränderungen bei je einem Patienten mit Empyem ungeklärter Ätiologie, Staphylokokken-Rechtsherzendokarditis sowie Tuberkulose.

Nur bei 3 Patienten (2,6%) ergaben TBB und BAL unauffällige Befunde. In 2 Fällen waren die transbronchialen Biopsien bei negativer BAL nicht repräsentativ. Auf die übrigen Diagnosen (Tab. 1) wird im Rahmen dieser Arbeit nicht eingegangen.

Tabelle 2. Synopsis der Patienten mit «nonspecific interstitial pneumonitis»/lymphozytärer interstitieller Pneumonie (NIP/LIP)

Patient Alter, Geschlecht	Ursache der HIV- Infektion*	Stadium (CDC)	p(A-a)O ₂ (mm Hg)**	Röntgen (Score)	TBB (Score)	Verlauf Überleben (Monate)	Autopsie
1. 28, ♂	h	IV D	20	3	4	verstorben (12); progredientes Kaposi, Hemisyndrom	nicht durchgeführt
2. 33, ♂	h	IV A	23	1	4	verstorben (10)	PCP, PML***
3. 31, ♂	d	IV A	4	2	3	verstorben (9); Suizid (PCP 7 Mt. nach Diagnose der NIP)	NIP (Score 3)
4. 35, ♂	h	IV, A, D	34	2	3	verstorben (11); (initial Besserung unter Cotrimoxazol)	NIP (Score 3) vereinzelte PCP, PML
5. 36, ♂	h	IV A, D	45	2	2	lebt (39) (initial Besserung unter Cotrimoxazol)	
6. 44, ♂	h	IV A	30	2	4	verstorben (3); progredienter Zerfall	nicht durchgeführt
7. 23, ♀	d	IV A	20	3	4	lebt (14); (PCP 13 Mt. nach Diagnose der NIP)	
8. 23, ♀	d	IV A	nicht durchgeführt	3		verstorben (1); HIV-wasting syndrome****	Autopsie: NIP/LIP (Score 5)
9. 51, ♂	het	IV C2, D	nicht durchgeführt	3	5	lebt (11); Cryptosporidiose (initial Besserung unter Cotrimoxazol)	
10. 27, ♀	d	III A	nicht durchgeführt	1	3	lebt (10); keine pulmonalen Beschwerden	
11. 26, ♂	d	III A	nicht durchgeführt	1	3	verstorben (3); Suizid	nicht durchgeführt
12. 19, ♀	het	IV A	37	3	5 (LIP)	verstorben (3); HIV-wasting syndrome****	NIP/LIP (Score 5), PCP
13. 27, ♀	d	IV A, B	5	3	5 (LIP)	verstorben (5); HIV-wasting syndrome****	NIP/LIP (Score 5)
14. 34, ♂	h	IV A, B	20	1	3 (LIP)	verstorben (8)	NIP/LIP, Kaposi subpleural

* h = Homosexualität, d = i.v.-Drogenabus, het = heterosexuelle Promiskuität

** siehe Text

*** PCP = *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie, PML = progressive multifokale Leukenzephalopathie

**** HIV-wasting syndrome: ungewollter Gewichtsverlust >10 kg und entweder chronische Diarrhöe (>2 ×/Tag während >30 Tagen) oder chronischer Schwächezustand verbunden mit Fieber während >30 Tagen

Bei 14 Patienten (12,1%; 9 Männer, 5 Frauen) stellten wir die Diagnose einer eigentlichen NIP. In einem Fall handelte es sich um einen autoptischen Befund (Patient 8). Die klinischen Daten sind in Tabelle 2 dargestellt. Das Durchschnittsalter von $31,9 \pm 8,6$ Jahren (19–51 Jahre) unterschied sich nicht von dem des gesamten bronchoskopierten Patientenkollektivs mit $34,2 \pm 10,8$ Jahren (19–75 Jahre), war jedoch etwas niedriger als dasjenige der Vergleichspopulation (Tab. 3) mit PCP ($39,2 \pm 9,9$ Jahre; 22–60 Jahre). Als Risikofaktor für die HIV-Infektion bestand 6mal ein i.v.-Drogenabusus, 6mal Homosexualität sowie 2mal heterosexuelle Promiskuität. Bei 3 Patienten war ein kutanes Kaposi-Sarkom bekannt, welches seit 1 bzw. 2 Monaten mit α -Interferon behandelt wurde. In keinem Fall bestanden anamnestisch Hinweise auf einen durchgemachten pulmonalen Infekt.

Die *Symptomatik* der NIP war unspezifisch und vergleichbar mit derjenigen der PCP. Fieber über $38,5^\circ\text{C}$ bestand bei 93% der Patienten, ein Gewichtsverlust von mehr als 10 kg bei 36%, Husten bei 79% und Auswurf bei 21%. Dyspnoe stand nur in der Hälfte der Fälle im Vordergrund, war jedoch bei den PCP-Patienten nebst Husten mit 93% das häufigste Symptom, was sich in den ebenfalls signifikant schlechteren Blutgaswerten widerspiegelte. Aufgrund der kleinen Fallzahl sind die beiden Patientengruppen jedoch nur bedingt vergleichbar.

Auch die *klinische Untersuchung* erlaubte keine

Unterscheidung zwischen PCP und NIP. Diskontinuierliche Nebengeräusche waren auch bei der NIP häufig auskultierbar. Bei 57% bestand ein Lymphadenopathie-Syndrom, bei je 21% eine Hepatomegalie und eine Splenomegalie (Tab. 3).

In der *Laboruntersuchung* war bei den meisten Patienten eine leichte Anämie nachweisbar. Bei Patienten mit NIP waren die Lymphozytenwerte (absolut und relativ) statistisch signifikant erhöht. Lymphozytensubpopulationen wurden weder im Blut noch in der BAL routinemässig bestimmt. Die bei PCP bekannterweise erhöhten LDH-Werte fanden sich bei 44% der Patienten mit NIP und bei 83% mit PCP (nicht signifikant).

Radiologisch manifestierte sich die NIP bei allen Patienten mit diffusen, bilateralen, interstitiellen Veränderungen (Abb. 2 und 3) unterschiedlichen Ausmasses. 43% wiesen beginnende acinäre Verschattungen auf (PCP 86%). Bei einem Patienten mit NIP bestand eine Hilusvergrößerung links; pleurale Veränderungen waren in keinem Fall nachweisbar. Die Tendenz zu geringeren radiologischen Veränderungen im Vergleich zu den PCP-Patienten war bezüglich numerischen Scores statistisch signifikant ($p < 0,05$).

Die *Differentialzytologie der BAL* (Tab. 3) war bei beiden Krankheitsbildern meistens durch eine lymphozytäre Alveolitis gekennzeichnet. Während sich bei der NIP jedoch nur in 60% pathologische Lymphozytenwerte ($>8\%$) fanden, war dies bei allen

Tabelle 3. Klinische Aspekte und Verlauf von NIP und PCP

	NIP (n = 14)	PCP (n = 14)	Signifikanz
Alter (Jahre)	31,9 (19–51)	39,2 (22–60)	$p < 0,05$
Ursache der HIV-Infektion	6 d, 6 h, 2 het*	13 h, 1 d*	
Dauer der Symptomatik (Wochen)	3,9 (0–20)	2,3 (1–6)	nicht signifikant
Fieber $>38,5^\circ\text{C}$ (Patienten)	13/14	14/14	nicht signifikant
Dyspnoe (Patienten)	7/14	13/14	$p < 0,05$
Husten (Patienten)	11/14	13/14	nicht signifikant
Auswurf (Patienten)	3/14	4/14	nicht signifikant
Gewichtsverlust >10 kg (Patienten)	5/14	5/14	nicht signifikant
Lymphadenopathie-Syndrom (Patienten)	8/14	9/14	nicht signifikant
Hepatomegalie (Patienten)	3/14	2/14	nicht signifikant
Splenomegalie (Patienten)	3/14	4/14	nicht signifikant
Laborwerte:			
Hb (g/l)	109 (51–131)	117 (91–144)	nicht signifikant
Leukozyten ($\times 10^9/\text{l}$)	5,5 (2,1–9,2)	5,4 (2,3–7,5)	nicht signifikant
Lymphozyten (%)	31,3 (10–65)	17,4 (3–39)	$p < 0,05$
Lymphozyten absolut ($\times 10^9/\text{l}$)	1,78 (0,49–4,87)	0,86 (0,22–1,65)	$p < 0,05$
LDH (U/L) (normal <460)	496 (157–973)	698 (97–1638)	nicht signifikant
LDH pathologisch (Patienten)	4/9	10/12	nicht signifikant
Blutgase pathologisch** (Patienten)	8/10	14/14	nicht signifikant
alveolo-arterieller Gradient (mm Hg)	23,8 (4–45)	38,2 (28–56)	$p < 0,01$
Radiologischer Score	2,0 (1–3)	2,8 (1–4)	$p < 0,05$
Letalität (Patienten)	10/14	9/14	
Mittleres Überleben (Monate)	6,5 (1–12) (n = 10)	3,6 (1–13) (n = 9)	nicht signifikant

* h = Homosexualität, d = i.v.-Drogenabusus, het = heterosexuelle Promiskuität

** $p(A-a)\text{O}_2 > (\text{Alter} + 10)/2$

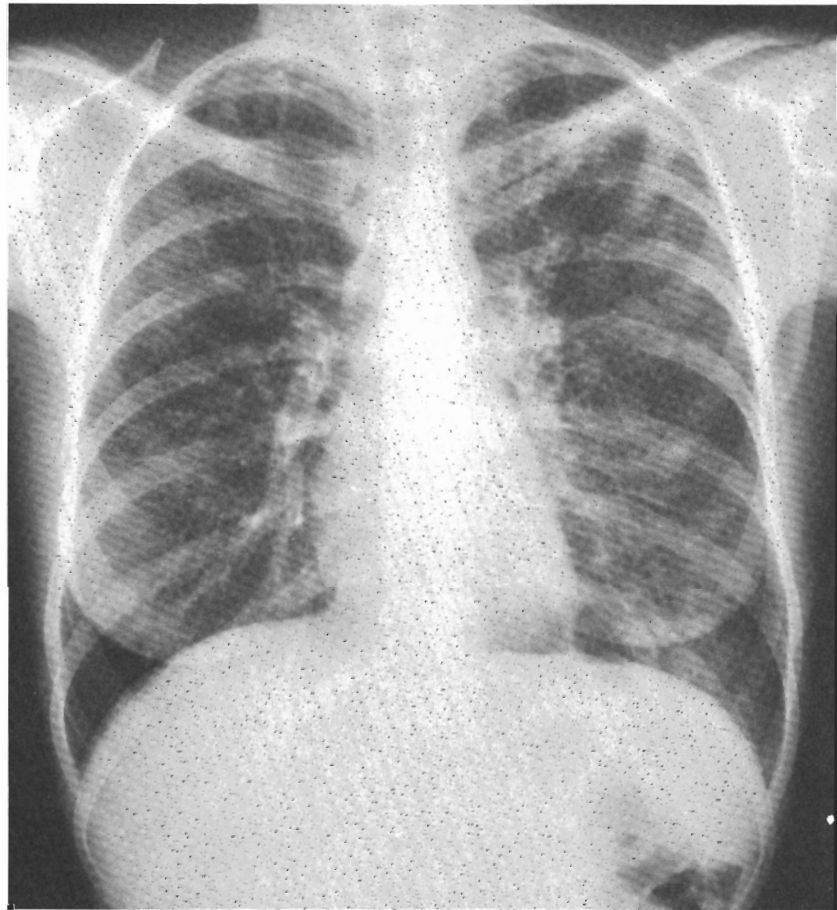


Abb. 2. Thoraxröntgen bei NIP (Patient 7): bilaterale diffuse interstitielle, teils acinäre Infiltrate mit Betonung beider Oberlappen (Score 3).

PCP-Patienten der Fall ($p < 0,05$). Ebenfalls zeigten nur die PCP-Patienten in fast der Hälfte erhöhte Eosinophilenwerte ($>1\%$). Bezüglich Zahl der Neutrophilen wurden keine signifikanten Unterschiede gefunden.

Die *histopathologischen Befunde* der NIP bestanden in der Regel aus mittelschweren, diffusen, gemischt-entzündlichen, vorwiegend jedoch lymphoplasmozytären interstitiellen Infiltraten mit nur geringgradiger interstitieller Fibrose (Abb. 4). Alveoläres Ödem bzw. Fibrinablagerungen waren nicht sehr ausgeprägt. Hyaline Membranen, Granulome, CMV-typische zytopathische Effekte oder vaskulitische Veränderungen liessen sich in keinem Fall nachweisen. Gram-, Ziehl-Neelson- sowie Grocott-Färbungen waren negativ. Bei 4 Patienten bestanden teilweise sehr ausgeprägte lymphoide Zellaggregationen, wie sie für die sogenannte LIP typisch sind (Abb. 5).

Zwischen den Schweregraden der Blutgasveränderungen ($P[A-a]O_2$), dem radiologischen sowie dem histologischen Score bestand keine signifikante Beziehung.

Der weitere *Krankheitsverlauf* war bei den Patienten mit NIP mit einer Ausnahme (Patientin 12) nicht durch die pulmonale Problematik bestimmt.

In 4 Fällen wurde eine probatorische antibiotische Therapie (3mal mit Cotrimoxazol) eingeleitet, welche zu einer Senkung des Fiebers führte; die pulmonale Symptomatik wurde jeweils nicht wesentlich beeinflusst. Bei 3 Patienten trat eine spontane Besserung auf, bei den übrigen war der Verlauf stationär. 2 Patienten entwickelten 7 und 13 Monate später eine PCP und konnten erfolgreich behandelt werden.

In der Zwischenzeit sind 10 der 14 Patienten mit NIP (71%) im Zeitraum von 1 bis 12 Monaten nach Diagnosestellung verstorben. Das mittlere *Überleben* dieser 10 Patienten betrug $6,5 \pm 3,9$ Monate (1–12 Monate) und unterschied sich nicht von demjenigen der PCP-Patienten mit $3,6 \pm 4,4$ Monaten (1–13 Monate). Während 5 von 9 Patienten mit PCP an respiratorischer Insuffizienz verstarben, war die *Todesursache* bei 9 von 10 NIP-Patienten nicht pulmonal. Sie litten unter einem chronisch progredienten Zerfall des Allgemeinzustandes, in je 2 Fällen verbunden mit einem disseminierten Kaposi-Sarkom und einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie. 2 Patienten begingen Suizid. Eine Patientin (Patientin 12) verstarb nach 3 Monaten an einer progredienten respiratorischen Insuffizienz. Die Autopsie zeigte eine PCP. Grössere Lungenab-



Abb. 3. Thoraxröntgen bei LIP (Patient 13): bilaterale interstitielle Infiltrate mit beginnenden acinären Veränderungen.

schnitte waren jedoch frei von Pneumozysten und wiesen Aspekte einer LIP auf. Ein weiterer Patient mit schwerster Leukenzephalopathie wies 10 Monate später autopsisch als Zweiterkrankung eine PCP auf, unspezifisch interstitielle Veränderungen konnten nicht mehr von Pneumocystis-carinii-bedingten Alterationen unterschieden werden. Die Autopsie zeigte somit bei 6 Patienten die Befunde einer NIP/LIP, wobei bei einem Patienten (Patient 4) 11 Monate später nur ganz vereinzelt Pneumozysten in der Silberfärbung nachweisbar

waren. In einem weiteren Fall (Patient 14) fanden sich neben der NIP tracheobronchial und subpleural in beiden Lungenoberlappen Kaposi-Sarkome. In 3 Fällen wurde keine Autopsie durchgeführt; bei keinem stand terminal eine pulmonale Problematik im Vordergrund. 4 Patienten lebten 0–39 Monate nach Diagnosestellung ohne wesentliche respiratorische Beschwerden. In einem Fall besteht ein stationärer Verlauf eines Kaposi-Sarkoms unter Interferon, bei einem weiteren wurde mittlerweile eine Cryptosporidiose nachgewiesen.

Tabelle 4. Bronchoalveoläre Lavage bei NIP und PCP

	NIP (n = 10)	PCP (n = 11)	Signifikanz
Makrophagen	73,4% (29–97)	67,9% (43–89)	nicht signifikant
Lymphozyten	19,8% (3–51)	22,9% (9–39)	nicht signifikant
pathologisch (>8%)	60%	100%	p < 0,05
Neutrophile	6,5% (0–32)	5,8% (0–15)	nicht signifikant
pathologisch (>2%)	40%	55%	nicht signifikant
Eosinophile	0,1% (0–1)	2,3% (0–9)	p < 0,05
pathologisch (>1%)	0%	45%	p < 0,05

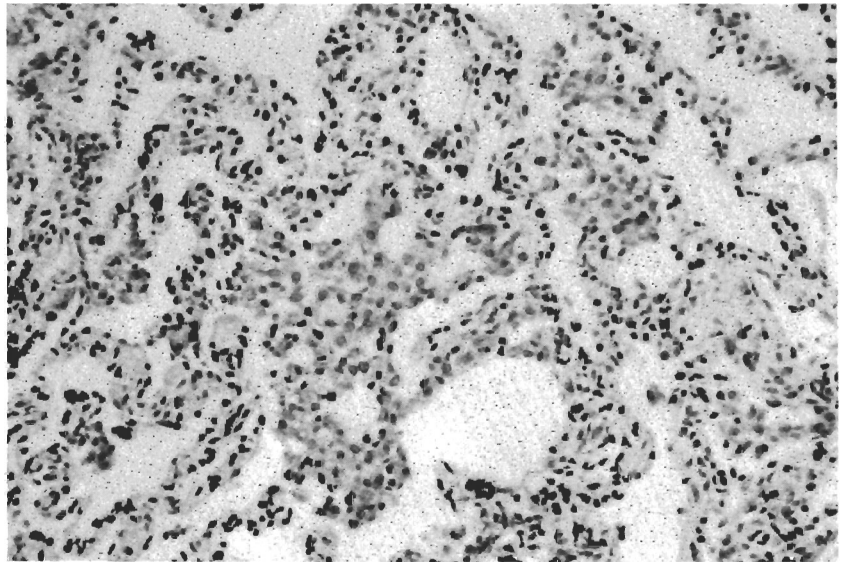


Abb. 4. Transbronchiale Lungenbiopsie mit NIP (Patient 10): interstitielles, gemischtzelliges Infiltrat, teilweise mit intraalveolärer Desquamation von Alveolarmakrophagen (Score 3, Vergrößerung 160×).

Diskussion

Erst in den letzten Jahren wurden NIP als pulmonale Komplikation von HIV-infizierten Erwachsenen erkannt [3, 12, 13, 16, 24–26]. Eine Sonderform der interstitiellen Pneumonien, die LIP gilt bei Kindern unter 13 Jahren sogar als Indikatorkrankheit für AIDS und wird in bis zu 75% bei dieser Patientengruppe gefunden [6, 7]. Diese erstmals von CARINGTON und LIEBOW [33] beschriebene Lungenerkrankung wird sonst bei immunologischen Affektionen wie Sjögren-Syndrom [34], Lupus erythematoses [35], Myasthenia gravis [36], perniziöser Anämie [37], chronisch aktiver Hepatitis [38] sowie verschiedenen Dysproteinämien [39, 40] beobachtet. LIP und NIP kommen auch bei nicht HIV-bedingter Immunsuppression vor [41–48]. Bei HIV-infizierten Erwachsenen wurden erstmals 1983 durch SALDANA et al. [20] zwei Haitianer mit LIP beschrieben. Seither wurde über insgesamt 26 Fälle von adulten HIV-Patienten mit LIP berichtet [8–23]. Eine eindeutige histologische Abgrenzung zwischen LIP und NIP ist jedoch häufig schwierig und erfolgt oft arbiträr aufgrund des Ausmasses der lymphozytären interstitiellen Infiltrate [49]. Es bleibt unklar, ob die LIP tatsächlich eine pathogenetische und klinische Entität darstellt [50].

Unsere 114 bronchoskopischen Untersuchungen und eine Autopsie bei 104 HIV-positiven Patienten ergaben nebst der 60mal gestellten, häufigsten Diagnose einer PCP (52,2%) in 21 Fällen (18,3%) eine interstitielle Pneumonie ohne makroskopischen Erregernachweis. Diese interstitiellen Veränderungen fanden sich 7mal (bei 5 Patienten) im Rahmen von weiteren Affektionen wie maligne Histiozytose (Autopsie), Tuberkulose (Kultur), Staphylokokken-Rechtsherzendokarditis, Empyem und Status nach Radiotherapie.

Eine NIP als einzigen pathologischen Befund fanden wir bei 14 Patienten (12,2%). Sie stellt in unserem Patientengut die zweithäufigste pulmonale Affektion bei HIV-Infektion dar. Eine etwas grössere Häufigkeit fanden SUFFREDINI et al. [25] mit 27% NIP bei 152 Untersuchungen an 110 Patienten. Neben dem geringeren Anteil an PCP ist möglicherweise eine Überdiagnostizierung von NIP in ihrem Patientengut dafür verantwortlich. Es fällt immerhin auf, dass diese Autoren keinen einzigen Fall mit bioptisch normaler Lunge aufführten. Eine Häufigkeit von 12% NIP fanden STOVER et al. [3] bei 130 Patienten. In ihrem Krankengut war die NIP nach PCP, CMV- und Mycobacterium-avium-intracelluläre-Infektion sowie Kaposi-Sarkom erst die viertehäufigste Diagnose.

Histopathologisch zeigten unsere NIP-Fälle diffuse, gemischtzellige, vorwiegend lymphoplasmazytäre interstitielle Infiltrate [3, 25]. Bei 4 Patienten waren Aspekte einer LIP [8–23, 33, 49–51] vorhanden. Eine eindeutige Abgrenzung zwischen NIP und LIP bei HIV-Infektion ist selbst histologisch unseres Erachtens kaum möglich. So werden auch in der Literatur über HIV-assoziierte LIP die histologischen Veränderungen häufig als «diffuse interstitielle, lymphoplasmazelluläre Infiltrate» beschrieben [14, 15, 17, 19] und damit morphologisch nicht eindeutig von der NIP abgetrennt.

Das klinische Erscheinungsbild der NIP/LIP war äusserst uncharakteristisch und nicht von dem der PCP unterscheidbar [15, 25]. Im Vordergrund standen die auch im Rahmen der HIV-Infektion selbst häufig vorkommenden Allgemeinsymptome wie Fieber ($>38,5^{\circ}\text{C}$) bei 93% der Patienten und Gewichtsverlust von mehr als 10 kg (CDC Stadium IVA) bei 36%. Eine generalisierte Lymphadenopathie war bei 57% nachweisbar. 12 Patienten waren

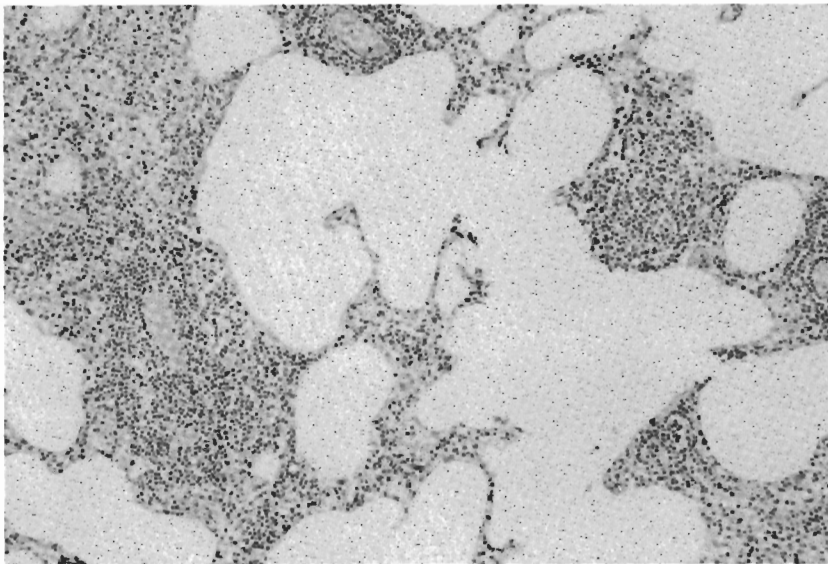


Abb. 5a. Autoptischer, histologischer Lungenbefund bei LIP (Patient 8): sehr dichtes, vorwiegend lymphozytäres interstitielles Infiltrat (Vergrößerung 80×).

zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der NIP/LIP im HIV-Stadium-IV, zwei im Stadium III klassifiziert. Die pulmonale Symptomatik war wie bei der PCP häufig durch chronischen Husten (79%) und seltener durch vermehrten Auswurf (21%) geprägt. Über Atemnot klagten nur die Hälfte der NIP-, jedoch 93% der PCP-Patienten, was mit signifikant schlechteren Blutgaswerten und ausgeprägteren radiologischen Veränderungen einherging. Diese Befunde lassen jedoch keine differentialdiagnostische Unterscheidung zu. Auch bei 80% der NIP sind pathologische Blutgase in Ruhe vorhanden. Die radiologischen Veränderungen mit meist bilateralen interstitiellen, seltener acinären Transparenzminierungen ohne Hilus- oder Pleurabeteiligung ermöglichen im Einzelfall ebenfalls keine Unterscheidung von einer PCP [25].

Auch labormässig lassen sich beim einzelnen Patienten die beiden Krankheitsbilder nicht unterscheiden. Interessant sind die bei der NIP/LIP im Vergleich zur PCP relativ und absolut signifikant höheren Lymphozytenwerte im peripheren Blut. Bei 3 Patienten bestand sogar eine relative und bei einem eine absolute Lymphozytose. Dies war auch bei 71% (10/14) der publizierten LIP-Patienten der Fall [10, 12, 15, 19, 23].

Nur bei der PCP fanden sich in der BAL bei fast der Hälfte der Fälle erhöhte Eosinophilenwerte (>1%). Ein solcher Befund spricht somit bei unklarer Diagnose und negativem Erregernachweis eher gegen eine NIP/LIP und sollte bei klinischer Verschlechterung ein Grund für eine erneute Evaluation sein.

Eine lymphozytäre Alveolitis findet sich häufig bei HIV-Patienten mit oder ohne pulmonale Symptomatik sowie opportunistischen und nicht-opportunistischen Infekten [13, 52–54]. Die Analyse der Subpopulationen der BAL zeigt in der Regel eine

T8-Prädominanz [13, 52–56]. Bei allen diesbezüglich untersuchten LIP-Patienten (9/9) waren 60–80% aller Zellen T8-Lymphozyten [10–13, 18, 23].

Der weitere Verlauf der NIP/LIP-Patienten war mit Ausnahme einer Patientin, welche 3 Monate nach Diagnosestellung an einer PCP verstarb, autoptisch jedoch in den nicht PC-befallenen Lungenabschnitten Aspekte einer LIP zeigte, nie durch die pulmonale Problematik bestimmt. 3 Patienten wurden ex juvantibus mit Cotrimoxazol behandelt, worunter das Fieber besserte, die pulmonalen Symptome jedoch nur unwesentlich beeinflusst wurden. Eine PCP ist bei diesen Fällen nicht sicher auszuschliessen, aufgrund der hohen Sensitivität unserer Diagnostik (94%) und des bisher ohne Sekundärprophylaxe rezidivfreien Verlaufes aber wenig wahrscheinlich. Zudem zeigte ein Patient (Patient 4) 11 Monate später autoptisch eine eindeutige NIP und wies nur ganz vereinzelt *Pneumocystis carinii* auf. 2 Patienten zeigten eine spontane Besserung, bei den übrigen war der Verlauf bezüglich pulmonaler Symptome stationär. 2 Patienten wurden 7 und 13 Monate später wegen PCP erfolgreich behandelt. 10 Patienten sind inzwischen verstorben, mit Ausnahme der oben erwähnten Patientin unter dem Bild eines chronisch progredienten Zerfalls, in je 2 Fällen verbunden mit progredientem, disseminiertem Kaposi-Sarkom und Leukenzephalopathie. Diese Beobachtungen bestätigen die Angaben in der Literatur [8, 11, 12, 14, 15, 17], welche in der Regel einen stationären Verlauf und selten eine spontane Besserung [14, 15] beschreiben. Auch im in der Literatur beschriebenen Patientengut stand mit Ausnahme einer Patientin mit nachgewiesenem *cor pulmonale* [19] im Gegensatz zu den nicht AIDS-assoziierten LIP [39, 49–51] im weiteren Verlauf nie eine pulmonale Problematik im Vordergrund.

Bei 6 von 7 autopsierten Patienten konnte die Diagnose einer NIP/LIP histologisch bestätigt werden. In einem Fall war 10 Monate nach Diagnose einer NIP eine ausgeprägte PCP nachweisbar.

Die Ätiologie der HIV-assoziierten NIP/LIP ist nicht geklärt. Sekundäre interstitielle Pneumonien bei Infekten sowie malignen Tumoren (Lymphom, Kaposi-Sarkom) wurden ausgeschlossen. Eine inapperepte PCP wurde lediglich bei einem Patienten (Patient 12) gefunden. Bei keinem waren durchgemachte pulmonale Infekte bekannt. Obwohl in unserer Patientengruppe mit NIP/LIP häufiger ein intravenöser Drogenabusus bestand, konnten wir bei keinem der 6 Patienten die bei Fixern charakteristischen Lungenveränderungen [57–59], z. B. perivaskuläre Granulome, nachweisen. Für einen CMV-Infekt bestanden in keinem unserer Fälle klinische, histologische oder kulturelle Hinweise.

Die Pathogenese der NIP/LIP ist nach wie vor unbekannt, EBV-DNA wurde in 8 von 10 Lungenbiopsien von Kindern mit LIP entdeckt [60]. Zudem sind EBV-infizierte B-Lymphozyten *in vitro* empfindlicher für eine Infektion mit HIV [61]. EBV könnte somit die Replikation von HIV in der Lunge begünstigen. Analog zu dem mit HIV verwandten Maedi/Visna-Virus, welches wahrscheinlich direkt für die LIP beim Schaf verantwortlich ist [62, 63] und zu einer lokalen Interferonproduktion in der Lunge führt [64], wurde eine direkte Manifestation des HIV als Ursache der NIP/LIP diskutiert [65]. HIV konnte auch häufig in der BAL von LIP-Patienten nachgewiesen werden [11, 18, 19, 23], wird aber auch bei HIV-Patienten mit opportunistischen Infekten gefunden [11]. Wahrscheinlich entspricht die NIP/LIP eher dem morphologischen Korrelat einer lokalen Immunantwort gegen HIV-infizierte Zellen, vor allem Alveolarmakrophagen, welche zu 12–58% von HIV befallen sind [66]. Diese könnten aufgrund ihrer relativen Langlebigkeit ein eigentliches Reservoir für HIV darstellen [67, 68]. Die genaue Immunpathogenese der NIP/LIP ist nicht bekannt. Im Rahmen der häufig mit Autoimmunerkrankungen wie Sjögren-Syndrom verbundenen LIP wurde häufig eine polyklonale B-Zell-Stimulation festgestellt [49]. Typisch ist auch die Entwicklung von B-Zell-Lymphomen bei dieser Affektion [69, 70]. Abnormalitäten der B-Zell-Aktivierung sind auch beim AIDS festgestellt worden [71, 72]. Bei 92% der AIDS-Patienten mit LIP bestand eine Hypergammaglobulinämie [15] und in 3 Fällen konnte auch histologisch eine polyklonale B-Zell-Proliferation gefunden werden [15, 23]. AUCOUTURIER et al. [8] wiesen zudem bei 6 Patienten mit LIP eine Vermehrung der weniger T-Zell-abhängigen IgG₁ und IgG₃ in der BAL bei einer Verminderung der IgG₂ nach. Möglicherweise besteht auch hier ein Zusammenhang mit der Entwicklung von malignen Lymphomen [73–75]. Solche

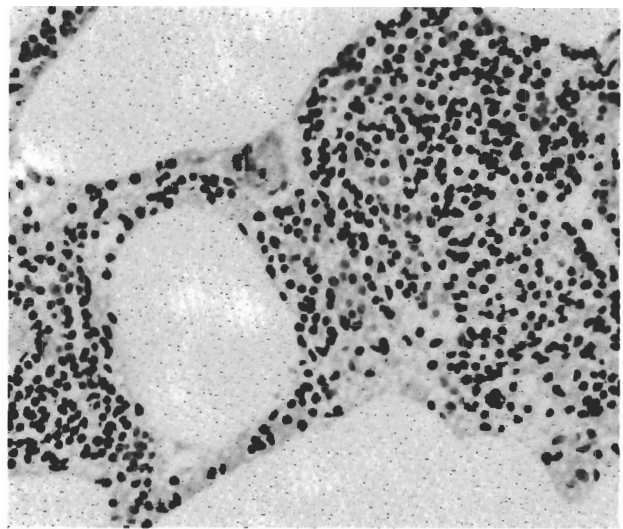


Abb. 5b. Gleiches Präparat wie Abb. 5a (Vergrößerung 215x).

wurden allerdings bisher bei HIV-assoziierten LIP nicht gefunden.

Die pathogenetisch bedeutsamste Komponente dürfte jedoch eine Reaktion der T8-zytotoxischen Lymphozyten auf das HIV darstellen. So wurde bei allen diesbezüglich untersuchten Patienten mit LIP histologisch [14] und zytologisch in der BAL [13, 52–56] eine teilweise massive Vermehrung der T8-Lymphozyten gefunden. PLATA et al. [18] konnten zudem bei 8 LIP-Patienten eine eindeutige zytotoxische Aktivität der vermehrten T8-Lymphozyten in der BAL gegen HIV-infizierte Alveolarmakrophagen nachweisen.

Für therapeutische Erwägungen ist nach Ausschluss einer sekundären Ursache für die interstitiellen Lungenveränderungen zu berücksichtigen, dass in den meisten Fällen von NIP/LIP der Krankheitsverlauf stationär ist oder sich sogar eine spontane Besserung einstellt. Bei pädiatrischen LIP wurden Corticosteroide und γ -Globuline mit einem gewissen Erfolg verabreicht [76]. Bisher wurden 5 erwachsene Patienten mit Steroiden behandelt. Es kam jeweils zu einer raschen Besserung der Symptomatik. Hervorzuheben ist jedoch, dass zwei dieser Patienten eine Salmonellen-Sepsis – einmal mit letalem Ausgang – entwickelten und ein weiterer Patient nach 3 Monaten an einer PCP verstarb. Vielversprechend hingegen ist nach einer Fallbeschreibung in der pädiatrischen Literatur [77] ein Bericht über 2 erwachsene HIV-positive Patienten mit LIP [9], welche unter Azidothymidin eine eindruckliche klinische und radiologische Besserung erlebten. Ferner fanden OGNIBENE et al. [78] bei asymptomatischen HIV-Patienten, dass nur 1 von 11 mit histologisch nachgewiesener NIP im Gegensatz zu 7 von 11 mit unauffälliger TBB unter einer Behandlung mit Azidothymidin standen.

Schlussfolgerungen

Unspezifische (und lymphozytäre) interstitielle Pneumonien stellen eine häufige – in unserem Krankengut die zweithäufigste – Lungenerkrankung bei HIV-positiven Erwachsenen dar.

Klinisch, radiologisch und prognostisch lässt sich das Krankheitsbild nicht von einer PCP abgrenzen (eine relative/absolute Lymphozytose im peripheren Blut spricht eher für eine Eosinophile in der BAL eher gegen eine NIP/LIP). Eine adäquate invasive Diagnostik ist zum Ausschluss von sekundären NIP sowie zur Vermeidung einer unnötigen und potentiell toxischen Therapie [79] wichtig.

Pathogenetisch liegt der histologisch nicht immer genau unterscheidbaren NIP und LIP wahrscheinlich eine gesteigerte lokale Immunantwort auf HIV-infizierte Zellen (Alveolarmakrophagen) zugrunde.

Vor einer allfälligen Therapieentscheidung sollte berücksichtigt werden, dass der Verlauf bei NIP/LIP nur in Ausnahmefällen durch die pulmonale Problematik bestimmt ist. Eine zusätzliche HIV-assoziierte Komplikation sollte vorher ausgeschlossen werden.

Wir schlagen vor, HIV-positive erwachsene Patienten mit nachgewiesener NIP/LIP dem Stadium IVE nach CDC («chronic lymphoid interstitial pneumonitis»; [30]) zuzuteilen und den Stellenwert einer Therapie mit Azidothymidin in einer kontrollierten klinischen Studie zu evaluieren.

- 1 Hopewell P. C., Luce J. M.: Pulmonary involvement in the acquired immunodeficiency syndrome. *Chest* 1985; 87: 104–112.
- 2 Murray J. F., Felton C. P., Garay S. M., Gottlieb M. S., Hopewell P. C., Stover D. E., Teirstein A. S.: Pulmonary complications of the acquired immunodeficiency syndrome. *New Engl. J. Med.* 1984; 310: 1682–1688.
- 3 Stover D. E., White D. A., Romano P. A., Gellene R. A., Robeson W. A.: Spectrum of pulmonary diseases associated with the acquired immune deficiency syndrome. *Amer. J. Med.* 1985; 78: 429–437.
- 4 Murray J. F., Garay S. M., Hopewell P. C., Mills J., Snider G. L., Stover D. E.: Pulmonary complications of the acquired immunodeficiency syndrome: an update. *Amer. Rev. resp. Dis.* 1987; 135: 504–509.
- 5 Centers for Disease Control: Classification system for human immunodeficiency virus (HIV) infection in children under 13 years of age. *Morb. Mort. wkly. Rep.* 1987; 36: 225–235.
- 6 Scott G., Buck B. E., Leterman J. G., Bloom F. L., Parks W. P.: Acquired immunodeficiency syndrome in infants. *New Engl. J. Med.* 1984; 310: 76–81.
- 7 Joshi V. V., Oleske J. M., Minnefor A. B., Singh R., Bokhari T., Rapkin R. H.: Pathology of suspected acquired immune deficiency syndrome in children. *Pediatr. Path.* 1984; 2: 71–87.
- 8 Aucouturier P., Couderc L. J., Gouet D., Danon F., Gombert J., Matheron S., Saimot A. G., Clauvel J. P., Preud'homme J. L.: Serum immunoglobulin G subclass dysbalances in the lymphadenopathy syndrome and acquired immune deficiency syndrome. *Clin. exp. Immunol.* 1986; 63: 234–240.
- 9 Bach M. C.: Zidovudine for lymphocytic interstitial pneumonia associated with AIDS. *Lancet* 1987/II: 796.
- 10 Couderc L. J., Hervé P., Solal-Celigny Ph., Herman D., D'Agay M. F., Morinet F., Matheron S., Rabian C., Caubarrere I., Clauvel J. P.: Pneumonie lymphoïde interstitielle et polyadénopathies chez des sujets infectés par le virus LAV/HTLV III. *Presse méd.* 1986; 15: 1127–1130.
- 11 Dean N. C., Golden J. A., Evans L. A., Warnock M. L., Addison T. E., Hopewell P. C., Levy L. A.: Human immunodeficiency virus recovery from bronchioalveolar lavage fluid in patients with AIDS. *Chest* 1988; 93: 1176–1179.
- 12 Ettensohn D. B., Mayer K. H., Kessimian N., Smith P. S.: Lymphocytic bronchiolitis associated with HIV infection. *Chest* 1988; 93: 201–202.
- 13 Fouret P., Touboul J. L., Picard F., Mayaud C., Roland J.: Apport de l'examen cytologique du liquide de lavage bronchoalvéolaire chez les patients atteints de syndrome d'immunodéficience acquise et de syndrome associé. *Ann. Path.* 1986; 6: 45–52.
- 14 Grieco M. H., Chinoy-Acharaya P.: Lymphocytic interstitial pneumonia associated with the acquired immune deficiency syndrome. *Amer. Rev. resp. Dis.* 1985; 131: 952–955.
- 15 Lin R. Y., Gruber P. J., Saunders R., Perla E. N.: Lymphocytic interstitial pneumonitis in adult HIV infection. *N.Y. St. J. Med.* 1988; 88: 273–276.
- 16 Marchevsky A., Rosen M. J., Chrystal G., Kleinerman J.: Pulmonary complications of the acquired immunodeficiency syndrome. *Hum. Path.* 1985; 16: 659–670.
- 17 Morris J. C., Rosen M. J., Marchevsky A., Teirstein A. S.: Lymphocytic interstitial pneumonia in patients at risk of the acquired immune deficiency syndrome. *Chest* 1987; 91: 63–67.
- 18 Plata F., Autran B., Martins L. P., Wain-Hobson S., Raphaël M., Mayaud Ch., Denis M., Guillon J. M., Debré P.: AIDS virus-specific cytotoxic T lymphocytes in lung disorders. *Nature* 1987; 328: 348–351.
- 19 Resnick L., Pitchenik A. E., Fisher E., Croney R.: Detection of HTLVIII/LAV-specific IgG and antigen in bronchoalveolar fluid from two patients with lymphocytic interstitial pneumonitis associated with AIDS-related complex. *Amer. J. Med.* 1987; 82: 553–556.
- 20 Saldana M. J., Mones J., Buck B. E.: Lymphoid interstitial pneumonia in Haitian residents of Florida. *Chest* 1983; 84: 347.
- 21 Solal-Celigny P., Couderc L. J., Herman D., Hervé P., Schaffar-Deshayes L., Brun-Vezinet F., Trico G., Clauvel J. P.: Lymphoid interstitial pneumonitis in acquired immunodeficiency syndrome related complex. *Amer. Rev. resp. Dis.* 1985; 131: 956–960.
- 22 Teirstein A. S., Rosen M. J.: Lymphocytic interstitial pneumonia. *Clin. Chest Med.* 1988; 9: 467–471.
- 23 Ziza J. M., Brun-Vezinet F., Venet A., Rouzioux C. H., Traversat J., Israël-Biet B., Barre-Sinoussi F., Chermann J. C., Godeau P.: Lymphadenopathy-associated virus isolated from bronchoalveolar lavage fluid in AIDS-related complex with lymphoid interstitial pneumonitis. *New Engl. J. Med.* 1985; 313: 183.
- 24 Ramaswamy G., Jagadha V., Tchertkoff V.: Diffuse alveolar damage and interstitial fibrosis in acquired immunodeficiency syndrome patients without concurrent pulmonary infection. *Arch. Path. Lab. Med.* 1985; 109: 408–412.
- 25 Suffredini A. F., Ognibene F. P., Lack E. E., Simmons J. T., Brenner M., Gill V. J., Lane H. C., Fauci A. S., Parillo J. E., Masur H., Shelhamer J. H.: Nonspecific interstitial pneumonitis: a common cause of pulmonary disease in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann. intern. Med.* 1987; 107: 7–13.
- 26 Wallace J. M., Barbers R. G., Oishi J. S., Prince H.: Cellular and T-lymphocyte subpopulation profiles in bronchoalveolar lavage fluid from patients with acquired immunodeficiency syndrome and pneumonitis. *Amer. Rev. resp. Dis.* 1984; 130: 786–790.
- 27 Höffken G., Lode H., Dissmann T., Ludwid W. D., Hunsdieck K. F., Krämer A., Hampl H., Zorr B., Mielke M., Bratzke B., Dienemann D., Rolfs A., Janitschke K.: Pulmonale Komplikationen beim erworbenen Immundefektsyndrom. *Dtsch. med. Wschr.* 1988; 113: 755–762.

- 28 Konietzko N. (Hrsg.): AIDS und Lunge. Steinkopff Verlag, Darmstadt 1988.
- 29 Russi E., Oelz O., Vogt P., Baumann P. C.: Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in a previously healthy homosexual man. *Infection* 1983; 11: 196-197.
- 30 Centers for Disease Control: Classification system for human T lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus infection. *Morb. Mort. wkly. Rep.* 1986; 35: 334-339.
- 31 Etensohn D. B., Jankowski M. J., Duncan P. G., Lalor P. A.: Bronchoalveolar lavage in the normal volunteer subject. *Chest* 1988; 94: 275-285.
- 32 Colby T. V., Carrington C. B.: Infiltrative lung disease. In Thurlbeck W. M. (Hrsg.): *Pathology of the lung*, S. 425-518. Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York 1988.
- 33 Carrington C. B., Liebow A. A.: Lymphocytic interstitial pneumonia. *Amer. J. Path.* 1966; 48: 36a.
- 34 Strimlan C. V., Rosenow E. C. III, Divertie M. B.: Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Chest* 1976; 70: 354-361.
- 35 Benisch B., Peison B.: The association of lymphocytic interstitial pneumonia and systemic lupus erythematosus. *Mt. Sinai J. Med.* 1979; 46: 398-401.
- 36 Montes M., Tomasi T., Noehren T.: Lymphoid interstitial pneumonia with monoclonal gammopathy. *Amer. Rev. resp. Dis.* 1968; 98: 277-280.
- 37 Levinson A. I., Hopewell P. C., Stites D. P.: Coexistent lymphoid interstitial pneumonia, pernicious anemia, and agammaglobulinemia. *Arch. intern. Med.* 1976; 136: 213-216.
- 38 Helman C. A., Keeton G. R., Benatar S. R.: Lymphoid interstitial pneumonia with associated chronic active hepatitis and renal tubular acidosis. *Amer. Rev. resp. Dis.* 1977; 115: 161-164.
- 39 Liebow A. A., Carrington C. B.: Diffuse pulmonary lymphoreticular infiltrations associated with dysproteinemia. *Med. Clin. N. Amer.* 1973; 57: 809-843.
- 40 Moran T. J., Totten R. S.: Lymphoid interstitial pneumonia with dysproteinemia: a report of two cases with plasma cell predominance. *Amer. J. clin. Path.* 1970; 54: 747-756.
- 41 Beschoner W. E., Saral R., Hutchins G. M., Tutschka P. J., Santos G. W.: Lymphocytic bronchitis associated with graft-versus host disease in recipients of bone-marrow transplantants. *New Engl. J. Med.* 1978; 299: 1030-1035.
- 42 Canham E. M., Kennedy T. C., Merrick T. A.: Unexplained pulmonary infiltrates in the compromised patient. *Cancer* 1983; 52: 325-329.
- 43 Fanta C. H., Pennington J. E.: Fever and new lung infiltrates in the immunocompromised host. *Clin. Chest Med.* 1981; 2: 19-39.
- 44 Morrice R. C., Batista J. N., Joshi J. H., Gonzales J. M., Cabanillas F.: Utility of bronchoscopy for the diagnosis of pulmonary infiltrates in patients with lymphoma. *Amer. Rev. resp. Dis.* 1988; 137: 359.
- 45 Nash G.: Pathologic features of the lung in the immunocompromised host. *Hum. Path.* 1982; 13: 841-858.
- 46 Rosenow E. C. III, Wilson W. R., Cockerill F. R. III: Pulmonary disease in the immunocompromised host. *Mayo Clin. Proc.* 1985; 60: 473-487, 610-631.
- 47 Warner D. O., Warner M. A., Divertie M. B.: Open lung biopsy in patients with diffuse pulmonary infiltrates and acute respiratory failure. *Amer. Rev. resp. Dis.* 1988; 137: 90-94.
- 48 Wingard J. R., Mellits E. D., Sostrin M. B., Chen D. Y., Burns W. H., Santos G. W., Vriesendorp H. M., Beschoner W. E., Saral R.: Interstitial Pneumonitis after allogeneic bone marrow transplantation. *Medicine* 1988; 67: 175-186.
- 49 Strimlan C. V., Rosenow E. C. III, Weiland L. H.: Lymphocytic interstitial pneumonia. *Ann. intern. Med.* 1978; 88: 616-621.
- 50 Vath R. R., Alexander C. B., Fulmer J. D.: The lymphocytic infiltrative lung diseases. *Clin. Chest Med.* 1982; 3: 619-634.
- 51 Halprin G. M., Ramirez R. J., Pratt P. C.: Lymphoid interstitial pneumonia. *Chest* 1972; 62: 418-423.
- 52 Johnson J. E., Hawkes C. E., Blanton H. M., Bush B. A., Anders G. T.: Bronchoalveolar lavage in patients seropositive for human immunodeficiency virus (HIV). *Amer. Rev. resp. Dis.* 1988; 137: 355.
- 53 Venet A., Clavel F., Israël-Biet B., Rouzioux C., Dennwald G., Stern M., Vittecoq D., Régnier B., Cayrol E., Chrétien J.: Lung in acquired immune deficiency syndrome: infectious and immunological status assessed by bronchoalveolar lavage. *Bull. Europ. Physiopath. Resp.* 1985; 21: 535-543.
- 54 Wallace J. M., Barbers R. G., Oishi J. S., Prince H.: Cellular and T lymphocyte subpopulation profiles in bronchoalveolar lavage fluid from patients with acquired immunodeficiency syndrome and pneumonitis. *Amer. Rev. resp. Dis.* 1984; 130: 786-790.
- 55 Meignan M., Denis M., Autran B., Guillon J. M., Rosso J., Baud L., Akoun G., Mayaud C.: Increases alveolar permeability in HIV infected patients with cytotoxic alveolitis. *Amer. Rev. resp. Dis.* 1988; 137: 358.
- 56 Young K. R., Rankin J. A., Naegel G. P., Paul E. S., Reynold H. Y.: Bronchoalveolar lavage cells and proteins in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann. intern. Med.* 1985; 103: 522-533.
- 57 Byers J. M. III, Soin J. S., Fisher R. S., Hutchins G. M.: Acute pulmonary alveolitis in narcotics abuse. *Arch. Path.* 1975; 99: 273-277.
- 58 Glassroth J., Adams G. D., Schnoll S.: The impact of substance abuse on the respiratory system. *Chest* 1987; 91: 596-602.
- 59 O'Donnell A. E., Pappas L. S.: Pulmonary complications of intravenous drug abuse. *Chest* 1988; 94: 251-253.
- 60 Andiman W. A., Eastman R., Martin K., Katz B. Z., Rubinstein A., Pitt J., Pahwa S., Miller G.: Opportunistic lymphoproliferations associated with Epstein-Barr viral DNA in infants and children with AIDS. *Lancet* 1985/II: 1390-1393.
- 61 Montagnier L., Gruet J., Chamaret S., Dautet C., Axler C., Guétard D., Nugeyre M. T., Barré-Sinoussi, Chermann J. C., Brunet J. B., Klatzmann D., Gluckmann J. C.: Adaptation of lymphadenopathy associated virus (LAV) to replication in EBV-transformed B lymphoblastoid cell lines. *Science* 1984; 225: 63-66.
- 62 Gonda M. A., Wong-Staal F., Gallo R. C., Clements J. E., Narayan O., Gilden R. V.: Sequence homology and morphological similarities of HTLV-III and visna virus, a pathogenic lentivirus. *Science* 1985; 227: 173-177.
- 63 Gudnadottir M.: Visna-maedi in sheep. *Prog. med. Virol.* 1974; 18: 336-349.
- 64 Lairmore M. D., Butera S. T., Callahan G. N., DeMartini J. C.: Spontaneous interferon production by pulmonary leukocytes is associated with lentivirus-induced lymphoid interstitial pneumonia. *J. Immunol.* 1988; 140: 779-785.
- 65 Chayt K. J., Harper M. E., Marselle L. M., Lewin E. B., Rose R. M., Oleske J. M., Epstein L. G., Wong-Staal F., Gallo R. C.: Detection of HTLV-III RNA in lungs of patients with AIDS and pulmonary involvement. *J. Amer. med. Ass.* 1986; 256: 2356-2359.
- 66 Salahuddin S. Z., Groopman J. E., Markham P. D., Gallo R. C.: Human T lymphotropic virus type III infection of human alveolar macrophages. *Blood* 1986; 68: 281-284.
- 67 Gartner S., Markovits P., Kaplan M. H., Gallo R. C., Popovic M.: The role of mononuclear phagocytes in HTLV-III/LAV infection. *Science* 1986; 233: 215-219.
- 68 Schuepbach J.: Facts and concepts in human retrovirology. *Current Topics in Immunology and Microbiology*, Vol. 142 (im Druck).
- 69 Banerjee D., Ahmad D.: Malignant lymphoma complicating lymphocytic interstitial pneumonia: a monoclonal B-cell neoplasm arising in a polyclonal lymphoproliferative disorder. *Hum. Path.* 1982; 13: 780-782.
- 70 Kradin R. L., Mark E. J.: Benign lymphoid disorders of the lung, with a theory regarding their development. *Hum. Path.* 1983; 14: 857-867.
- 71 Joshi V. V., Kauffman S., Oleske J. M., Fikrig S., Denny T., Gadol C., Lee E.: Polyclonal polymorphic B-cell lymphoproliferative disorder with prominent pulmonary involvement in children with acquired immune deficiency syndrome. *Cancer* 1987; 59: 1455-1462.
- 72 Lane H. C., Masur H., Edgar L. C., Whalen G., Rook A. H., Fauci A. S.: Abnormalities of B-cell activation and immunoregulation in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *New Engl. J. Med.* 1983; 309: 453-458.

- 73 Ioachim H. L., Cooper M. C., Hellman G. H.: Lymphomas in men at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Cancer* 1985; 56: 2831-2842.
- 74 Knowles D. M., Chamulak G. A., Subar M., Burke J. S., Dugan M., Wernz J., Slywotzky C., Pelicci P. G., Dalla-Favera R., Raphaël B.: Lymphoid neoplasia associated with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann. intern. Med.* 1988; 108: 744-753.
- 75 Polish L. B., Cohn D. L., Myers A. M., O'Brien R. F.: Pulmonary lymphoma in AIDS. *Amer. Rev. resp. Dis.* 1988; 137: 357.
- 76 Silverman B. A., Charytan B., Ben-Zion K.: Chronic interstitial pneumonitis in pediatric AIDS and AIDS-related complex. *Pediat. Res.* 1984; 18: 265.
- 77 Eppes S. C., Wilfert C. M., Weinhold K. J.: Improvement of lymphoid interstitial pneumonitis in a child treated with azidothymidine. *Third International Conference on AIDS* (Washington DC, June 1987); Abstr. 235.
- 78 Ognibene F. P., Masur H., Rogers P., Travis W. D., Suffredini A. F., Feuerstein I., Gill V. J., Baird B. F., Carrasquillo J. A., Parillo J. E., Lane H. C., Shelhamer J. H.: Nonspecific interstitial pneumonitis without evidence of pneumocystis carinii in asymptomatic patients infected with human immunodeficiency virus (HIV). *Ann. intern. Med.* 1988; 109: 874-879.
- 79 Sattler F. R., Cowan R., Nielson D. M., Ruskin J.: Trimethoprim-Sulfamethoxazole compared with Pentamidine for treatment of pneumocystis carinii pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann. intern. Med.* 1988; 109: 280-287.